Aus dem Hygienischen Institut der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. W. Blumenberg)

Der derzeitige Stand der Frage der oligodynamischen Silberwirkung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Dipl. chem. Dr. phil. **Wilhelm Zimmermann**

1939

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei E. G. m. b. H., Breslau 1, Ursulinerstr. 1

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

Referent: Prof. Dr. W. Blumenberg
Dekan: Prof. Dr. K. Gutzeit

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Frau!

Meiner Frau!

Inhalt.

Das oligodynamische Erscheinungsbild 7
Geschichte der oligodynamischen Forschung 7
Die wirksamen Metalle 8
Definition der oligodynamischen Wirkung 9
Der Mechanismus der oligodynamischen Wirkung 9
Die Strahlentheorie 9
Die Ionentheorie 9
a) Verhältnisse vor der Beimpfung von Nährböden mit Bakterien 10
A. Ausgangszustand 10
B. Der Vorgang der Lösung 10
C. Verminderung der Ionenkonzentration . . . 11
1. Die Komplexbildung 11
2. Die Kolloidrückbildung 12
3. Die Erschöpfung der oligodynamischen Kraft durch Ionenadsorption an dritte Stoffe 13
4. Die Abschirmung der oligodynamischen Wirkung 13
5. Die Entionisierung durch Fällung . . . 13
b) Verhältnisse nach der Beimpfung 14
A. Die Bindung des Metalls an Bakterien . . . 14
B. Die Veränderung der Ionenkonzentration bei der Adsorption 15
C. Der Zustand einer bactericiden Flüssigkeit . 16
D. Methodik der Messung der Ionenkonzentration 17
E. Der Zustand der polaren Adsorption 17
F. Die toxische Wirkung des Metalls auf den Bakterienleib 18
G. Die fördernde Wirkung von Metallsalzen auf das Bakterienwachstum 19
Das Verhalten der verschiedenen Organismen gegenüber oligodynamischen Wirkungen 20
Anwendungen der oligodynamischen Erscheinungen 22

Die oligodynamischen Erscheinungen bestehen darin, daß ein metallischer Gegenstand, z. B. eine Münze, den man in oder auf eine Agarplatte bringt, die gleichmäßig mit Bakterien beimpft und bebrütet wird, von einem keimfreien Hof, manchmal auch noch von einer Reizzone gesteigerten Wachstums umgeben ist. Die gleiche Keimhemmung kann man auch mit Spuren von Metall in flüssigen Medien erzielen.

Geschichte der oligodynamischen Forschung.

Der Botaniker *C. v. Nägeli* hatte in jahrzehntelangen Studien beobachtet, daß je nachdem, ob er Algen in verdünnte oder in konzentrierte Metallsalzlösungen bzw. nur in Flüssigkeiten, die mit Metallen in Berührung gewesen waren, brachte, das Absterbebild verschieden war. Diese Arbeiten wurden erst nach seinem Tode veröffentlicht (1893). *Nägeli* prägte den Namen Oligodynamie wegen der Wirksamkeit in kleinsten Mengen. Er hatte damit eine Tatsache wissenschaftlich erkannt und gefunden, die schon seit Jahrtausenden unbewußt ausgenutzt war.

Bereits *Herodot* (Geschichte Vol. I, Klio Kap. 188) schildert, daß König Cyros bei seinen Kriegen Wasser aus dem Flusse Choapses in silbernen Krügen mit sich führte (2500 v. Chr.) (zitiert nach *Hosenfeld).* Im Sanskrit findet man Bemerkungen, daß Kupfer und Silber die Qualität des Wassers verbesserten (Oustruta Sanghita Kap. XIV, 15. Vers, und Neghrund Bhusan aus Ayura Veda, Abschnitt über Wasser, beide etwa 2000 v. Chr.) (zitiert nach *Hosenfeld*). Im Papyrus *Ebers* (16. Jahrhundert v. Chr.) heißt es, daß Kupfer in Öl zur Behandlung von Geschwüren diene. Silberfolien wurden von den Ägyptern zum Bedecken von Wunden benutzt (nach *Neißer* u. *Eichbaum).* Nach der altchinesischen Literatur wurde Kupfer als Heilmittel bei infektiösen Erkrankungen benutzt (zitiert nach *Freund*). Nach *Neißer* und *Eichbaum* soll im Habsburger Kaiserhaus eine silberne Geburtszange gebraucht worden sein. Man benutzte gern silberne und kupferne Gefäße zum Aufbewahren von Speisen, auch heute sind silberne Bestecke beliebt und man empfiehlt z. B., Schnitt-

blumen in einer Vase durch Hineinwerfen eines Kupferpfennigs länger frisch zu halten.

Nägelis Versuche wurden seitdem vielfach wiederholt, abgeändert und immer wieder bestätigt. Fast gleichzeitig mit ihm fand *Miller* 1889, daß Metallfolien bactericid wirken, *Thiele* und *Wolf* stellten 1899 fest, daß sich die oligodynamische Wirkung auch gegen Bakterien, insbesondere gegen pathogene äußert. 1917 stellte *Saxl* die Theorie der Fernwirkung der Metalle auf und von 1917 bis 1924 währte der für die Forschung äußerst fruchtbare Streit um diese Behauptung, seit 1929 wendet man das Verfahren in der Praxis zur Wassersterilisierung an.

Die wirksamen Metalle.

Das wichtigste Metall für oligodynamische Versuche und bisher am meisten untersucht ist das Silber, daneben haben noch Kupfer, Molybdän und Thallium Bedeutung, während bei allen anderen Metallen die Angaben stark schwanken.

Tab. 1.

Übersicht über die oligodynamisch wirksamen Metalle, geordnet nach dem periodischen System der Elemente nach Werner.

1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	1b	2b	3b	4b	5b	6b	7b	8b
	Mg −+	Al −+									Si − +				
			Ti +		Cr −	Mn − +	Fe +	Co − +	Ni + −	Cu + +	Zn − +		Ge −	As +	Se − +		
			Zr −		Mo + +					Ag + +	Cd +	In −	Sn − +	Sb − +	Te + −		
		La +−	Ce + −		W + −				Pt −	Au − +	Hg + −	Tl + +	Pb − +	Bi + −			
					U −												

Es hängt sehr viel davon ab, ob die untersuchten Metalle rein sind, Legierungen verhalten sich anders als die reinen Metalle (*Leist, Türkheim*). Voraussetzung für die Wirkung der Metalle ist ihre Ionisation, diese ist aber nicht nur vom Metall, sondern auch von der Umgebung abhängig, so daß sich die verschiedenen Untersuchungsergebnisse durch die verschiedenen Versuchsanordnungen erklären.

Definition der oligodynamischen Wirkung.

Es muß eine Abgrenzung der oligodynamischen von der Giftwirkung konzentrierter Metallsalzlösungen erfolgen. Wenn man auch angenommen hat, daß durch die Adsorption des Metalls an die Bakterienoberfläche die Konzentration bis zur tödlichen Dosis gesteigert würde (*Süpfle*), daß demnach die oligodynamische Wirkung grundsätzlich das Gleiche wäre wie eine chemische Schwermetallgiftwirkung, so muß demgegenüber doch der Unterschied betont werden. *Nägeli* hat ja gerade durch morphologische Unterschiede an Algen die oligodynamischen Erscheinungen entdeckt. Bei der Kleinheit der Bakterienzellen sind hier diese Unterschiede bisher nicht festgestellt worden. Aus zahlreichen Beobachtungen besonders an Pilzen, läßt sich aber schließen, daß die oligodynamische Wirkung auf einer chronischen Vergiftung im Gegensatz zur akuten Schwermetallgiftwirkung beruht, ferner daß sie zuerst nur die Membran betrifft, in die sich das Metall gleichmäßig einlagert. Die Membran erscheint dann verdickt mit scharfer Kontur. Das adsorbierte Metallion wird hierbei durch Entladung zum freien ungiftigen Metall reduziert. Das Plasma ist frei von Einlagerungen, es lebt. Die Entwicklungshemmung soll auf mechanischer Absperrung beruhen, der Vorgang läßt sich durch Zitrat, Thiosulfat u. a. m. rückgängig machen.

Dagegen ist bei der akuten Giftwirkung hoher Konzentrationen von Schwermetallgiften zwar auch die Membran betroffen und bis zum Undeutlichwerden verquollen, aber vor allem das Plasma geschädigt, das wahrscheinlich das Metall nicht nur adsorbiert, sondern in chemische Reaktion mit ihm tritt und dabei abgetötet wird. Der Vorgang ist nicht reversibel, so daß völlige Wachstumshemmung und Abtötung eintritt (vgl. *Nägeli, Ploto, Pichler* u. *Wöber, Vignati* u. *Schnabel, Süpfle, Williams*).

Danach kann man die oligodynamische Wirkung am besten mit *Neißer* und *Eichbaum* als die „Wirkung kleinster Mengen elektropositiv geladener Metallionen" definieren.

Der Mechanismus der oligodynamischen Wirkung.

Bei der Erklärung der Erscheinungen haben sich eine Zeitlang zwei Theorien schroff gegenübergestanden: Die Strahlentheorie *Saxls* und demgegenüber die Ionentheorie, die auf *Nägeli* zurückgeht, und die inzwischen durch zahllose Versuche bestätigt worden ist.

Nach der Strahlentheorie von *Saxl* soll es sich bei den oligodynamischen Erscheinungen um eine Fernwirkung der Metalle physikalischer Art handeln. Diese Fernwirkung ist mit-

unter direkt als Strahlenemission formuliert worden. Obwohl die *Saxl*sche Ansicht schon zu Beginn der 20er Jahre eindeutig widerlegt wurde (*Baumgarten* u. *Luger, Bechhold, Doerr, Laubenheimer, Pfeiffer* u. *Kadletz, Schloßberger, Spät, Weltmann, Bertuzzi*), tauchen gleiche Gedankengänge noch in jüngster Zeit auf, um allerdings ebenfalls sofort begründeten Widerspruch zu finden (*Boucher, Lagrange, Nadson, Nadson* u. *Stern, Ried, Ruf, Rivera*).

Im folgenden wird der Wirkungsmechanismus nach der Ionentheorie erklärt. Zuerst soll nur das System: Nährboden-Metall ohne Bakterien, also der Zustand vor der Beimpfung untersucht werden.

a) Verhältnisse vor der Beimpfung von Nährböden mit Bakterien.

A. Ausgangszustand.

Bei den Versuchsanordnungen wird meist mit Metallfolien, Metalldrähten, Münzen oder mit Metallkolloiden gearbeitet. Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß beim Arbeiten mit Metallen Verunreinigungen die Versuchsergebnisse beeinflussen. Bei den Metallkolloiden ist das Metall an einen kolloidalen Träger gebunden, z. B. besteht Katadyn (Schering), ein weißliches Pulver, aus Silber und Kieselsäure, der Silbergehalt beträgt 10 Prozent. Als Katadyn bezeichnete *Krause* katalytische und oligodynamisch wirksames Silber, das er durch ein Blähverfahren in lamellarer Schichtung auf beliebige Träger aufbringt. Simanit ist eine 1proz. schwarze Lösung einer Silber-Manganverbindung $Ag_2O \cdot 2\,MnO_2$. Der Silbergehalt der Lösung beträgt 0,4%. Das Metall ist in Kolloiden analytisch nicht ohne weiteres nachweisbar, sondern erst nach Zerstörung des Komplexes. Metallkolloide sind negativ geladen im Gegensatz zu den positiv geladenen Metallionen. Da die Bakterien ebenfalls negativ geladen sind, kann auch keine Beeinflussung der gleichsinnig geladenen Körper stattfinden (vgl. *Neißer* u. *Eichbaum, Zimmermann*). Diese zuerst nur theoretische Behauptung stimmt mit der Beobachtung *Doerrs* überein, daß oligodynamisch wirksame Wässer ohne Einbuße ihrer Wirksamkeit dialysierbar sind. Man kann demnach feststellen, daß das Kolloid als solches keine oligodynamische Wirkung hat, sondern erst in einen aktiven Zustand übergehen muß.

B. Der Vorgang der Lösung.

Unter der Einwirkung der Wasserstoffionenkonzentration — Alkalien wirken fördernd, Säuren hemmend (*Andresen, Jung,*

Leitner, Lieb, Pichler u. *Wöber, Viesohn*) —, der Kohlensäure *(Doerr, Hoffmann)*, des Sauerstoffes *(Buschke-Jakobsohn-Klopstock, La Cava, Hoffmann, Nägeli, Neißer* u. *Eichbaum, Süpfle, Trebitsch*, vgl. auch *Cramer, Doerr, Ficker, Rankin, Spiro, Vaindrach)*, von Oxydationsmitteln wie Wasserstoffsuperoxyd *(Doerr, Neißer* u. *Eichbaum)*, von Licht *(Tohma)*, von UV-Strahlen *(Félippe* u. *Martins, Goldberg*, s. dagegen *Neißer* u. *Eichbaum)*, durch Elektrolyse *(Krause, Fresenius, Kruse* u. *Fischer, Heiß, Heiß* u. *Fromherz)* lösen sich vom Metall positiv geladene Ionen ab (s. auch *Doerr, Doerr* u. *Berger, Egg* u. *Jung)*. Die Beziehung der Wirkung der Metallsalze zu ihrer Dissoziation erkannten schon *Dreser* und *Krönig* u. *Paul*, vgl. auch *Zimmermann)*. Es bildet sich also ein mehr oder weniger dissoziiertes Metallsalz, dessen Anion verschieden sein kann *(Krönig* u. *Paul, Doerr, Leitner)*. Stark verdünnte Metallösungen haben die gleiche oligodynamische Wirkung wie die freien Metalle. Der Vorgang der Ionisation ist abhängig von der Temperatur *(Gottschalk, Israel* u. *Klingmann, Konrich, Nägeli, Viesohn)*, von der Oberfläche des Metalls *(Cernovodeanu* u. *Henry, Degkwitz, Gottschalk, Israel* u. *Klingmann, Streck)*, von seiner Lösungstension und von schon in der Lösung vorhandenen Elektrolyten, die die Löslichkeit beeinflussen *(Leitner, Neißer* u. *Eichbaum)*. Die Größe der Ionisation läßt sich elektrometrisch und durch Leitfähigkeitsmessungen bestimmen *(Neergard, Smith* u. *Giesy, Andresen, Leitner, Zimmermann)*. Quantitative Bestimmungen der Gesamtsilbermenge in oligodynamisch wirkenden Wässern machten *Freundlich* u. *Söllner, Egg* u. *Jung, Wernicke* u. *Modern*, qualitativ wiesen zuerst *Natonek* u. *Reitmann* und *Acél* das Metall im Medium nach.

C. Verminderung der Ionenkonzentration.

An die Entstehung der oligodynamischen Kraft durch Ionenbildung schließen sich nun Vorgänge an, die die oligodynamische Wirkung wieder vermindern oder gar erschöpfen, obwohl noch ein Überschuß des Metalls vorhanden ist. Man beobachtet dabei ein dauerndes Absinken der Metallionenkonzentration *(Andresen, Zimmermann)*. Zur Erklärung dafür nimmt man Komplexbildung, Kolloidrückbildung und Adsorption an dritte Stoffe an.

1. Die Komplexbildung.

An die Lösung durch Ionisation kann sich sofort Komplexbildung anschließen, in eiweißhaltigen Nährböden ist dies stets der Fall *(Hailer, Andresen, Neißer* u. *Eichbaum, Zimmermann)*.

Das Gleichgewicht zwischen dem Komplex und seinen dissoziierten Bestandteilen kann dabei mehr nach rechts oder nach

$$\underset{\text{unwirksam}}{(\text{Substrat} + \text{Metall})} \rightleftarrows \underset{\text{wirksam}}{\text{Substrat} + \text{Metall}}$$

links verschoben sein, so daß entweder der Komplex leicht zerfällt und somit zur oligodynamischen Wirkung beiträgt — indes die eigentlich wirksamen Ionen maskiert, d. h. elektrometrisch nicht meßbar sind *(Hahn)*, oder der Komplex ist stabil und entzieht so die Ionen ihrer oligodynamischen Wirksamkeit. Maßgebend für diese Wirksamkeit ist nach *Hahn* eine bestimmte Anfangskonzentration an Silberionen, die zur Einleitung einer merklichen Adsorption ausreicht. Dieser Prozeß geht dann durch Zerfall des Komplexes weiter. Leicht zerfallen z. B. Thiosulfat- und Eiweißkomplexe. Dazu hat *Andresen* einen schönen Versuch gemacht: Bei dauernder Kontrolle der Silberionenkonzentration wird zu einem eiweißhaltigen Nährboden von bestimmtem Silbergehalt Schwefelwasserstoff hinzugefügt. Die Silberionenkonzentration sinkt augenblicklich stark ab, um dann wieder zuzunehmen, offenbar weil nun der Eiweißkomplex dissoziiert, bis sich wieder das Gleichgewicht eingestellt hat (dieser Schluß ist allerdings nicht von *Andresen* gezogen worden). Komplexbildung labiler Art wurde auch bei Küßnährböden mit Zusatz von Simanit beobachtet, sie ist durch Abfall der Ionenkonzentration bei gleichzeitiger Aufhellung der Flüssigkeit gekennzeichnet. Die bactericide Kraft blieb dabei unverändert *(Zimmermann)*. Entsprechendes beschreiben *Lockemann* u. *Ulrich* bei einer komplexen Silberverbindung eines Oxybenzylidenderivates. Nach *Slawin* hemmt Ammoniak, nach *Hoffmann* Harnstoff die Silberionenwirkung durch Komplexbildung. Stabil sind die Oxalat-, Citrat-, Cyanid- und Rhodanidkomplexe *(Leitner, Doerr, Doerr* u. *Berger, Hahn)*. Die Verminderung der Wirkung durch Cyanid und Thiosulfat haben zuerst *Krönig* u. *Paul* beobachtet (s. a. *Vignati* u. *Schnabel* und *Egg* u. *Jung)*.

2. Die Kolloidrückbildung.

Unter dem Einfluß von UV- und Röntgenstrahlen, von Reduktionsmitteln, die aus dem Nährmedium oder von den Bakterien stammen können und aus andern unbekannten Gründen, können sich die Ionen wieder in den metallischen Zustand, in ein Kolloid, zurückverwandeln *(Nordenson)*. Mit dieser Entionisierung ist eine Verminderung der Bactericidie verbunden (s. auch *Neißer* u. *Eichbaum* und *Jung)*.

3. Die Erschöpfung der oligodynamischen Kraft durch Ionenadsorption an dritte Stoffe.

Das Metallion kann in eine Beziehung zu in der Lösung vorhandenen Kolloiden treten, an diese adsorbiert werden und so seiner eigentlichen Bestimmung entzogen werden. Es kommen hierfür Schwebestoffe im Wasser *(Beger)*, andere Bakterien, Eiweiß, das von den Kulturen ins Medium hinein abgesondert wurde *(van Deinse)*, sonstiges Eiweiß, Gelatine, Agar-Agar, Stärke u. a. m. in Frage *(Ficker, Israel* u. *Klingmann, Kotschanowski, Neergard)*. Hierhin gehört auch, daß bei Anwesenheit von großen Bakterienmengen die einer oligodynamisch wirkenden Lösung frisch zugesetzten Lebewesen unbeeinflußt bleiben *(Bail, Courmont-Gardère-Pichat, Nägeli, v. Ploto, Zimmermann)*.

Aus dem Vorhergehenden ersieht man, daß sich eiweishaltige Nährböden, Bouillon, Agar- oder Gelatineplatten, in denen die oligodynamische Wirkung nicht exakt zu untersuchen ist, kaum für wissenschaftliche Versuche eignen *(Hailer)*. Eine Adsorption an dritte Stoffe stellt auch die Aktivierung von Gefäßwänden dar, die mit oligodynamisch wirkendem Wasser in Berührung waren und die nun auch frischem Wasser die gleiche Wirkung verleihen können *(Nägeli, Freundlich* u. *Söllner, v. Linden, Mylius, Saxl)*.

4. Die Abschirmung der oligodynamischen Wirkung.

Ein weiterer Grund für die Abnahme der oligodynamischen Wirkung ist die Abschirmung des Metalls durch Schichten zwischen Ionen und Bakterien, die für Ionen schwer oder überhaupt nicht passierbar sind, z. B. Paraffin *(Laubenheimer, Buschke-Jakobsohn-Klopstock)*, Wachs *(Zimmermann)* oder Schleimstoffe, die von den Kulturen ausgeschieden werden und sich auf die metallische Oberfläche legen. Vielleicht ist u. a. darauf die spontane Erschöpfung der oligodynamischen Kraft zurückzuführen, die gelegentlich beobachtet wird.

5. Die Entionisierung durch Fällung.

Völlig unwirksam wird eine oligodynamisch wirkende Silberlösung durch Zusatz von Sulfiden und Jodiden, da sich dann unlösliche Silbersalze bilden. Es ist hierbei zu beachten, daß Schwefelwasserstoff ein häufiges Stoffwechselprodukt von Bakterien ist.

b) Verhältnisse nach der Beimpfung.

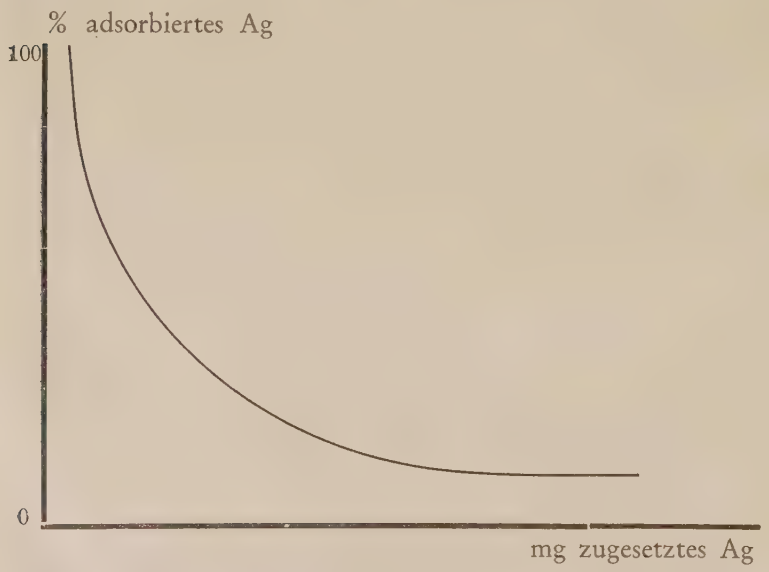
A. Die Bindung des Metalls an Bakterien.

Beimpft man den metallhaltigen und oligodynamisch wirksamen Nährboden mit Bakterien, so bestehen drei Möglichkeiten der Beziehung des gelösten bzw. aus einem Komplex freiwerdenden Metallions zu den Bakterien: Es kann sich um

a) polare Adsorption,
b) Verteilung zwischen zwei Phasen,
c) chemische Bindung

handeln. Zur Entscheidung zwischen diesen drei Möglichkeiten versetzt man eine gleichbleibende Menge von Bakterien (= Adsorbens) mit steigenden Mengen des Metalls (= Adsorbendum), während alle übrigen Bedingungen: Temperatur, Züchtungsdauer, Menge des Lösungsmittels konstant bleiben müssen, und bestimmt nun die von den Bakterien aufgenommene bzw. in Lösung gebliebene Menge des Metalls. Wird jetzt:

1. Bei steigender Metallionenkonzentration absolut zwar mehr, prozentual aber weniger Metall aufgenommen, so ist das charakteristisch für eine Adsorption, s. Kurve 1:



Man kann in diesem Falle die Adsorptionsisotherme nach *Freundlich* anwenden:

$$x/m = k \cdot c^n$$

bei der x die Menge des adsorbierten Silbers,
m die Gewichtsmenge Bakterien,
c die Konzentration des noch gelösten Silbers,
k und n Konstanten bedeuten.

Man erhält dann eine gerade Linie. Es ist zu beachten, daß *Bechhold, Procter, Gegenbauer* u. *Reichel* darauf hingewiesen haben, daß eine Summation von chemischen Bindungswerten und Verteilung zu einer scheinbaren Adsorptionskurve führen kann. Es sind also diese beiden Möglichkeiten noch durch besondere Versuche auszuschalten.

2. Kann das Verhältnis g/Metall an Bakterien zu g/Metall in der Lösung immer gleich bleiben, dann gilt das Gesetz von *Henry:*

$$C_1/C_2 = \text{konst.}$$

Es handelt sich dann also um eine einfache Verteilung zwischen zwei Lösungsmitteln.

3. Kann die Menge des aufgenommenen Metalls unabhängig von der Außenkonzentration stets die gleiche sein, dann liegt eine chemische Bindung vor.

Bei den bisher untersuchten Systemen: Silber-Colibazillen *(Leitner)* und Silber-Tuberkelbazillen *(Zimmermann)* handelte es sich um polare Adsorption, d. h. die positiven Metallionen werden von den negativen Bakterien an ihrer Oberfläche adsorbiert. Der Komplex (Bakterien$^-$. Metall $^+$) ist sodann elektrisch neutral. Bewiesen wird dies dadurch, daß die vorher im Kataphoreseversuch aniodische Bakterienemulsion jetzt im Potentialgefälle nicht mehr wandert *(Ackermann, Casagrandi* u. *Seppilli, Zimmermann).* Ebenso stellte *Neergard* fest, daß das Silber bei seiner Bindung an Globulin seine Ladung verliert. Die Frage der Adsorptionsverdrängung, d. h. der Verdrängung des Metalls durch andere Stoffe, die an die Bakterien adsorbiert werden, untersuchte *Leitner* (s. auch *Neißer* u. *Eichbaum* und *Beger). Leitner* stellte Hemmungskurven auf und fand vor allem Salze starker Säuren und diese Säuren wirksam. Dabei wird die Silberionenkonzentration selber nicht verändert, nur ihr Angriffspunkt und damit ihre Wirksamkeit verändert. *Spiro* bezeichnete diese Erscheinung als Antiergismus.

B. Die Veränderung der Ionenkonzentration bei der Adsorption.

Die Abnahme der Ionenkonzentration in der Nährflüssigkeit zeigt, daß die oligodynamische Wirkung tatsächlich auf einer

Ionenreaktion beruht. Sie ist elektrometrisch zu messen und drückt sich auch darin aus, daß Colibazillen als Indikator schließlich auf den Kulturmedien wachsen, wenn die wirksamen Metallionen von Bakterien einer früheren Einsaat, z. B. von Tuberkelbazillen, adsorbiert worden sind *(Zimmermann)*.

Durch diese Vorgänge vergrößert sich anderseits die Metallkonzentration an der Bakterienoberfläche *(Beger, Süpfle)*. Es ist vermutet worden, daß in dieser Konzentrationsanreicherung die tödliche Wirkung liegt. *Neißer* und *Eichbaum* haben berechnet, daß die tödliche Grenze für Colibazillen bei einem Metallgehalt von 1 Proz. der Bakterienmenge liegt, *Zimmermann* hat experimentell festgestellt, daß diese Grenze für Tuberkelbazillen bei einem Silbergehalt von 0,8% liegt.

C. Der Zustand einer bactericiden Flüssigkeit.

Die oligodynamisch wirksame Flüssigkeit ist einer verdünnten Salzlösung des betreffenden Metalls grundsätzlich gleichartig *(Leitner)*, doch ist die Größe der bactericiden Kraft nicht allein durch die Dissoziation der Salze und die dadurch bedingte akute Metallionenkonzentration gegeben, sondern vor allem durch den Vorrat an Ionen, der in Lösung gehen kann.

Zwei weitere Faktoren, die die Wirkungsgröße beeinflussen, kommen von seiten der Bakterien hinzu, das sind

1. die Ladungsgröße der Bakterien, die wieder vom Salzgehalt und pH der Lösung abhängig ist — Elektrolytzusatz setzt die Menge des von den Bakterien adsorbierbaren Metalls herab *(Coehn* u. *Barrat, Northrop* u. *Kruif, Leitner)*, und
2. die Oberfläche der Bakterien *(Liese* u. *Mendel)*.

Nur bei Berücksichtigung aller vier Faktoren kann die Größe der oligodynamischen Kraft wirklich beurteilt werden (vgl. auch *Hahn*). Eine Abhängigkeit der Wirkung vom Anion des Metallsalzes (5. Faktor!) beschreiben *Krönig* u. *Paul*.

Das Maß ist also nicht durch die elektrometrische Messung, sondern nur durch den bactericiden Versuch gegeben *(Neißer)*. Bei einem solchen Versuch ist aber die bactericide Kraft, die destilliertes Wasser selber besitzt, zu berücksichtigen *(Ficker, Tauchert)*.

Bei Vermeidung der Komplexbildung liegt die durch Silberkolloide bewirkte Silberionenkonzentration etwa bei pAg = 4. pAg bedeutet entsprechend pH den negativen Logarithmus der Silberionenkonzentration, pAg = 4, also 10^{-4} = n/10 000 $AgNO_3$-Lösung = 10,8 mg Ag/Ltr. Die Wirksamkeitsgrenze

oligodynamischer Wässer soll nach *Leitner* und *Degkwitz* bei 2—3 gamma/Ltr., entsprechend etwa pAg = 7,5 liegen.

D. Methodik der Messung der Ionenkonzentration.

Es wird — z. B. mit einem Lautenschlägerschen Ionometer oder einem andern entsprechenden Gerät — die Potentialdifferenz einer reinen Silberelektrode in der Probe, d. h. in einer unbekannten Silberlösung gegen eine gesättigte Kalomelelektrode bzw. eine Silberelektrode in n/10 Silbernitratlösung gemessen. Benutzt man als Verbindungsflüssigkeit konzentrierte Nitratlösung mit einem Kationenverhältnis K : Na = 6 : 1 molar, so ist das Diffusionspotential zu vernachlässigen. Die Elektroden werden mit Cyanid oder Ammoniak bzw. durch Abschmirgeln und 48 stundenlanges Wässern gereinigt. Die Gefässe sollen innen mit Paraffin überzogen sein. Zur Kontrolle sind fortlaufend bekannte Silberlösungen mitzumessen. Das Potential wird erst nach längerem Warten konstant. Die Berechnung der Ionenkonzentration hieraus erfolgt nach der *Nernst*schen Gleichung:

$$E = 0{,}000\,1983\ (273 + t)\ .\ \log\ c_2/c_1.$$

Man mißt indes nicht die eigentliche Ionenkonzentration, sondern die Aktivität an Silberionen, doch ist dieser Fehler zu vernachlässigen, da die durch das lebende Versuchsmaterial bedingten Schwankungen größer sind.

Hosenfeld benutzt die gleiche Versuchsanordnung, mißt aber nicht die Potentialdifferenz, sondern titriert unter ständigem Rühren mit Kaliumjodidlösung. Mit dieser Methode gelang es ihm, in 200 ccm Wasser selbst bei einer Konzentration von nur 0,01 mg/Ag/Ltr. bei einer Fehlerbreite von 10% gute Werte zu erhalten. Hoher Gehalt an Chloriden stört diese Methode.

Leitfähigkeitsmessungen hat *Leitner* ausgeführt. Die Methodik ist die übliche. Zur chemischen Bestimmung des Silbers ist von *Hoffmann* die Dithizonmethode von *Fischer* u. *Leopoldi* angewandt worden. Andere Methoden empfehlen sich nicht. Es ist auch nicht möglich, die Größe der oligodynamischen Kraft nach der Größe des keimfreien Hofes auf einer Agarplatte zu beurteilen.

E. Der Zustand der polaren Adsorption.

Der durch die Bindung des Metalls an die Bakterien eingetretene Zustand ist durch die Adsorptionskurve, den Metallgehalt und die Entladung der Bakterien (s. auch *Schioppa*) gekennzeichnet. Der Vorgang der Adsorption ist aber noch reversibel und

nach *Vignati* u. *Schnabel* durch Citrat und Thiosulfat rückgängig zu machen. Die Untersuchungsmethodik benutzt außer Metallanalyse und Kataphoreseversuch auch noch die Nephelometrie *(Roubal, Vignati* u. *Schnabel).*

Die Adsorption ist aber nur der vorbereitende Teil des nun einsetzenden eigentlichen Desinfektionsvorganges *(Beger, Spiro).*

F. Die toxische Wirkung des Metalls auf den Bakterienleib.

Die Wirkung des Metalls kann in ihrer Stärke und in der Zeitdauer verschieden sein, so daß man mit *Vignati* u. *Schnabel* zwischen der Entwicklungshemmung, die reversibel und durch Citrat und Thiosulfat rückgängig zu machen ist, und der irreversiblen Desinfektion, die bis zur völligen Sterilisierung gehen kann, unterscheiden muß. Durch die Konzentrationsvermehrung an der Bakterienoberfläche sind hierbei vielfach die Grenzen zwischen oligodynamischer und Schwermetallgiftwirkung verwischt.

Das Spezifische der oligodynamischen Wirkung wurde vielfach in einer Schwermetallkatalyse gesehen, bei der atmosphärischer molekularer Sauerstoff in atomaren, aktiven umgewandelt würde *(Herzberg, Gottschalk, Miller, Loeb, Pfeiffer* u. *Kadletz, Schade, Schumacher, Vaindrach, Valdiguié).* Der Tod sollte dann durch Anhäufung von Oxydationsprodukten eintreten *(Herzberg).* Fein verteilte Metalle sind allerdings zu einer solchen Katalyse fähig, man hat dies auch für die Bakterien durch die Umwandlung von Leukobasen in Farbstoffe unter der oligodynamischen Einwirkung zu beweisen versucht. *Pfeiffer* u. *Kadletz* berichten von einer durch Kupfer in Konzentrationen bis zu $1:10^{-8}$ hervorgerufenen Umwandlung des farblosen fuchsinschwefligsauren Natriums in rotes Fuchsin. Dazu ist allerdings zu bemerken, daß die fuchsinschweflige Säure kein Reagens auf Oxydationsmittel, sondern auf Aldehyde ist, so daß die Reaktion u. U. auf aldehydhaltigen Oxydationsprodukten beruht. *Schumacher* benutzte in seiner Versuchsanordnung Leukomethylenblau, das an den Stellen, an denen Metall adsorbiert war, blau wurde.

Trotzdem ist die Theorie der Sauerstoffkatalyse durch oligodynamisch wirksame Metalle von *Hoffmann* und *Süpfle* in eindeutigen Versuchen widerlegt worden. Sie zeigten, daß beim Übergang von aeroben zu anaeroben Verhältnissen die toxische Wirkung der Metalle und Metallkolloide erlischt, während sie bei den Metallsalzen unverändert bestehen bleibt, d. h. daß der Sauerstoff nur die Ionisation der Metalle bewirkt. *Zimmermann*

fand ebenfalls, daß Katadynpulver unter anaeroben Verhältnissen keine Wirkung gegenüber Colibazillen entfaltet.

Für die Schädigung der Bakterien durch Metallspuren machte man außerdem die verschiedensten Dinge verantwortlich: Eine Koagulation der Kolloide der Leibessubstanz, die aus dem Sol in den Gelzustand übergehen sollten *(Bancroft* u. *Richter)*, ferner Störungen des intracellulären Encymsystems *(Isaaks, Yudkin)*, insbesondere vermutet *Bersin* eine Störung des Thiodisulfo-Redoxsystems und damit eine Lahmlegung des Stoffwechsels, *Gutstein* nimmt eine Nahrungsdrosselung durch mechanische Abschließung von der Umgebung an.

Für die weiteren Annahmen chemischer Umsetzungen des Metalls mit Zellbestandteilen ist Voraussetzung, daß das Metall in das Zellinnere eindringt, aber dies ist nach der früher gegebenen Definition weniger bei oligodynamisch wirkenden Metallen als bei höheren Konzentrationen mit typischer Schwermetallgiftwirkung anzunehmen. Nach *Gutstein* soll das Metall in diesem Falle mit Phosphatiden, nach *Schumacher* mit Nukleinsäuren, nach *Vignati* u. *Schnabel* mit Eiweißkörpern reagieren. Bei der Einwirkung des Desinfektionsmittels soll es nach *Unna, Schumacher, Gutstein* zur Bildung freier Säure kommen.

G. Die fördernde Wirkung von Metallsalzen auf das Bakterienwachstum.

Bei der Beschreibung der oligodynamischen Erscheinungen ist geschildert worden, daß der keimfreie Hof auf einer Agarplatte um eine Münze manchmal von einem Randwulst verstärkten Wachstums umgeben ist *(Löhner, Saxl, Friedberger)*. Dies beruht auf der verschiedentlich beobachteten stimulierenden Wirkung von Metallsalzkonzentrationen, die noch unterhalb den oligodynamisch-bactericid wirkenden liegen *(Cobet* u. *van .der Reis, Neißer, Schumacher, Seiffert, Süpfle)*. Es werden Konzentrationen von 10^{-4} molar *(Jensen)*, 10^{-5} bis 10^{-6} molar *(Schwartz* u. *Steinhart)*, 10^{-9} molar *(Oettel)* angegeben, doch sind diese Werte nicht für einen Vergleich geeignet, da die Beziehungen des Metalls zum Nährmedium nicht berücksichtigt wurden. Von andern Autoren wieder wird die wachstumsbeschleunigende Wirkung abgestritten *(Schmidt)*. Eine kritische Stellungnahme zu der „Erklärung" dieser Erscheinung durch das sog. *Arndt-Schulz*sche biologische Grundgesetz stammt von *P. Hofmann*. Er zeigt, daß keine Gesetzmäßigkeiten vorliegen.

Das Verhalten verschiedener Organismen gegenüber oligodynamischen Wirkungen.

Die verschiedenen Bakterienstämme verhalten sich naturgemäß gegenüber den auf sie einwirkenden oligodynamischen Kräften völlig verschieden. Frisch isolierte Stämme waren resistenter als alte Laboratoriumsstämme *(Hoffmann)*, gramnegative Bakterien und besonders Vibrionen empfindlicher als grampositive Bakterien *(Beger, Vignati* u. *Schnabel*, s. dagegen *Bail)*. Verhältnismäßig leicht werden Kokken *(Krause, Kruse, Matsanuga, Rothe* u. a.), Colibazillen *(Andresen, Olszewski, Kruse, Doerr, Rothe, Gutschmidt,**) *Ottensooser* u. a.), Typhusbazillen *(Kruse, Gutschmidt)*, Proteusbazillen *(Andresen, Krause, Gutschmidt)*, Ruhrbazillen *(Krause)*, Farbstoffbakterien *(Andresen)*, Vibrionen *(Casagrandi, Zimmermann)*, Heubazillen *(Hirsch, Zimmermann)*, Milzbrand- und Tetanusbazillen *(Matsanuga)*, Diphteriebazillen *(Matsanuga, Rothe, Link)* und Algen *(Nägeli, Tammann* u. *Rienäcker, Freundlich* u. *Söllner)* angegriffen. Eine verhältnismäßig hohe Widerstandskraft haben alle Sporenträger *(Bail, Fresenius, Hirsch, Hock, Lausch, Kruse* u. *Fischer, Olszewski, Krause)*, Wasserspirochaeten und andere Wasserkeime *(v. Angerer, Beger, Degkwitz, Hirsch, Lieb, Shiga, Anjow)* und Hefen *(Natonek* u. *Reitmann, Kruse* u. *Fischer)*.

Eine außergewöhnlich hohe Widerstandskraft wurde bei Schimmelpilzen *(Bechhold, Friedenthal, Geneslay, Kruse* u. *Fischer, Natonek* u. *Reitmann, Neißer* u. *Eichbaum, Williams, Zsigmondy)*, bei Säurefesten *(Eichbaum, Kruse* u. *Fischer, Lange, Neißer)* und bei Tuberkelbazillen *(Blumenberg, Courmont-Gardere-Pichat, Hoffmann, Leitner, Magliulo, Martin, Shen, Zimmermann)* gefunden, während *Krause* behauptet, daß Tuberkelbazillen durch Silbersand schon binnen drei Stunden abgetötet würden.

Auch gegen Virus *(Schweitzer, Scheboldajewa* u. *Schubladse)* und Bakteriophagen *(Ebert* u. *Schapiro, Wollmann, Klieneberger)* ist Silber oligodynamisch wirksam.

Man muß mit einer Resistenzvermehrung durch Gewöhnung rechnen. *Hosenfeld* konnte so das Bakt. Xylinum durch steigenden Zusatz von Silber an einen Gehalt von 50 mg/Ltr. gewöhnen, *Bertuzzi* stellte desgleichen eine Gewöhnung von Holotrichiden an Blei fest.

---

*) fand bei 160 Stämmen wechselnde Resistenz.

Bei den widerstandsfähigen Stämmen beobachtet man in der Regel eine Schwärzung der Kolonien. Diese Erscheinung wurde zuerst von *Zsigmondy* bei Schimmelpilzen auf Goldhydrosolen beobachtet und von *Friedenthal, Williams* und *v. Ploto* weiter untersucht. *Mulder* beschreibt, daß die Sporen von Apergillus niger in kupferreichem Boden schwarz sind, während gelbe oder braune Farbe auf Kupfermangel hindeutet. Eine Schwärzung von Tuberkelbazillen, die Quecksilberdämpfen ausgesetzt waren, beschreiben *Novy* u. *Soule*, von Tuberkelbazillen auf Nährboden mit Zusatz von Goldpräparaten *Courmont, Gardère* u. *Pichat* und *Magliulo*, bei Zusatz von Silberpräparaten *Blumenberg*. Diese Schwärzung ist nicht an das Leben der Kolonie gebunden, es handelt sich dabei um eine Reduktion der Ionen zu freiem Metall, das durch seine feine Verteilung schwarz aussieht *(Zimmermann)*.

Der Ort des Metallniederschlags ist nach *Williams* und *v. Ploto* bei den von ihnen untersuchten Schimmelpilzen die Membran, während das Plasma frei bleibt. *Courmont* u. Mitarbeiter sahen im Mikroskop metallisches Gold in Körnchen außerhalb des Tuberkelbazillenkörpers und ihn umgebend, *Süpfle* wies Quecksilber im Innern der Hüllschicht als Sulfid nach, er und *Engelhard* konnten es durch Behandeln mit Tierkohle wieder entfernen — auch ein Zeichen dafür, daß das Metall nur äußerlich anhaftete —, *Gutstein* wies Eisen und Quecksilber im Ektoplasma von Hefe, Milzbrandbazillen und Friedländerbazillen nach, *Zimmermann* fand mit chemischer Methodik, daß sich das Silber bei Tuberkelbazillen zu mindestens 90 v. H. an der Außenfläche der Bakterien befindet und sich dort wieder ablösen läßt.

Da der Mechanismus der Schädigung von Bakterien durch Metalle noch nicht einwandfrei geklärt ist, wird die Frage nach dem Grund der Festigkeit der oben genannten Stämme gegen oligodynamische Einwirkungen um so problematischer. Doch helfen auffällige Unterschiede weiter, denn

1. schwärzen sich die widerstandsfähigen Organismen unter Reduktion des schädigenden Metallions zum unschädlichen entladenen Metall, während Heubazillen z. B. trotz reichlicher Silberaufnahme farblos bleiben *(Zimmermann)*;

2. ist der Lipoidgehalt der resistenten Stämme bedeutend höher als bei widerstandslosen Organismen.

Tabelle 2.

Lipoidgehalt in Prozenten.

Diphth. baz.	Vibrionen	Colibaz.	Tub. baz.	Schimmelp.	Sporen
4	7	12	25	25	35

Die Angaben in der Literatur schwanken allerdings stark.

Eichbaum setzte die verschiedene Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Metalle in Beziehung zur Säurefestigkeit, die ihrerseits ja wieder auf der chemischen Zusammensetzung beruht. In gleiche Richtung weisen die Arbeiten von Weinziel und Shen, bei denen Säurefeste teils auf glycerinhaltigen, teils auf glycerinfreien Nährböden gezüchtet wurden und im allgemeinen eine größere Resistenz der fettreicheren Bazillen festgestellt wurde. *Zimmermann* wies nach, daß bei Tuberkelbazillen die Fettwachshülle das Eindringen von Ionen in den Zelleib verhindert, da die Ionen im Wachs unlöslich sind.

Anwendungen der oligodynamischen Erscheinungen.

Unter vielerlei Vorschlägen hat die Anwendung der oligodynamischen Metallwirkung zur Wasserdesinfektion praktische Bedeutung erhalten. Nachdem *Bechhold, Hottinger, Kraemer, Paterno* u. *Cingolani* und *Saxl* dahingehende Versuche gemacht hatten, arbeitete *Krause* ein praktisch brauchbares Verfahren aus. Es besteht im wesentlichen darin, daß durch Auftragung von Blähsilber auf Träger eine sehr große metallische Oberfläche geschaffen wird. Das Verfahren bedarf keiner Bedienung, es ist weder eine Über- noch eine Unterdosierung möglich, das Wasser wird in seinem Aussehen, in Geruch und Geschmack nicht verändert. Zur Keimfreimachung kleiner Wassermengen können Sterilisatoren mit einem Inhalt bis 20 Litern dienen. Die Krüge besitzen Einsatzelemente, meist Raschig-Ringe, die als Träger des Metalls dienen. Infiziertes Wasser, in solche Gefäße geschüttet, kann nach einer Stunde zum Gebrauch entnommen werden. Wenn Schwebstoffe das Wasser verunreinigen, so ist dieses erst durch Filter zu reinigen. Bei größeren Wassermengen kann man entsprechende Behälter aus Beton verwenden, das Wasser wird über Nacht entkeimt und am Tage entnommen oder man läßt es nur einige Stunden mit dem Silber in Berührung und dann in weiteren Behältern ohne Silber nachreifen. Das Elektrokata-

dyngerät besteht aus Aktivator mit Silberelektroden und Stromquelle. Das zu desinfizierende Wasser durchfließt den Aktivator mit einer Geschwindigkeit, die je nach dem Bedarf 40—240 Liter/Stunde beträgt. Man verwendet Gleichstrom mit einer Spannung von 1—1,5 V. Zur Verhinderung der Bildung von Sperrschichten auf der Anode wird die Polarität der Elektroden in bestimmten Zeitabständen gewechselt *(Krause, Gutschmidt, Johnsen)*. In schmutzigem Wasser ist eine Katadyndesinfektion nicht möglich *(Remy, Schaafsma, Shapiro* u. *Hale)*. *Schaafsma* gibt an, daß Zusatz von Silbernitratlösung zur Wasserdesinfektion einfacherer und sicherer sei als ein Katadynverfahren, doch widerspricht dem *Hoffmann*, weil Silbernitrat für Laien zu gefährlich sei. Versuche von *Caldwell* u. Mitarbeitern zur Einführung von Silbernitrat in chlorhaltiges Schwimmbeckenwasser scheiterten durch Trübung und Schwärzung des Wassers. Das Keimwachstum wurde nur vorübergehend gehemmt. Nach *Mallmann* zeigte das nach dem Katadynverfahren behandelte Wasser hohe Keimzahlen, die durch nicht pathogene, silberresistente Keime bedingt waren.

Kruse tritt besonders für die Behandlung von Wasser mit Silber ein und empfiehlt dazu das von ihm und *Fischer* entwickelte Cumasinaverfahren, das im Prinzip dem *Krause*schen entspricht. Das *Kruse*sche Verfahren wird seit 1930 im Leipziger Stadtbad praktisch benutzt. *Olszewski* weist darauf hin, daß bei jedem Silberverfahren eine besonders sorgfältige Aufbereitung des Wassers notwendig ist, das Wasser muß vollkommen klar und kolloidfrei sein. Aktinomyceten werden von Silber besser abgetötet als von Chlor. Es ist dabei gleichgültig, ob man Katadyn oder Cumasina oder Silbersalze verwendet (s. ferner *Bertarelli* u. Mitarb., *Just* u. *Szniolis, Lieb, Streuber* u. a. m.).

Lausch empfiehlt die Versilberung von Heilseren, da Silber 1. besser keimhemmend bzw. keimtötend wirke als 0,5% Phenol, und 2. die Schutz- und Heilwirkung von Tetanus-, Anaerobenund Diphtherieserum erhöhe. Über weitere Anwendungen berichten u. a. *Lerche* u. *Dreher, Foulon, Slawin, Kowjasin* u. *Kopyrin* und *Petschenewski)*.

Es steht zu erwarten, daß die Wirkung oligodynamischen Silbers auch noch auf andern Gebieten auszunutzen ist und in der Zukunft erhöhte Bedeutung bei Desinfektionsmaßnahmen gewinnen wird.

Schrifttum.

1. *Acél, D.*, Biochem. Z. *112.* 23 (1920).
2. *Ackermann, E.*, Tierärztl. Rdsch. *1933.* 405.
3. *Andresen, P. H.*, Zbl. Bakt. I. Orig. *105.* 444 (1928), *107.* 392 (1928).
4. *Angerer, K. v.*, Arch. Hyg. *91.* 201 (1922).
5. *Anjow*, Zbl. Bakt. I. Orig. *109*, 61 (1928).
6. *Bail, O.*, Wien. klin. Wschr. *32.* 751 (1919).
7. *Bancroft, W. B.*, und *Richter, H. G.*, J. physical. Chem. *35.* 511 (1931).
8. *Baumgarten, A.*, Wien. klin. Wschr. *1918.* 188.
9. *Baumgarten, A.*, und *Luger, A.*, Wien. klin. Wschr. *1917.* 1222.
10. *Bechhold, H.*, Z. Chem. u. Ind. Kolloide *5.* 22 (1909).
    — Kolloidchem. Z. *23.* 35 (1918), *25.* 158 (1919).
    — Z. Elektrochem. *1918.* 147.
    — Münch. med. Wschr. *1923.* 1149, *1925.* 1625.
    — Gsdhting. *1926.* 113.
11. *Bechhold, H.*, u. *Heiner*, R., Z. Hyg. *96.* 17 (1922).
    — Münch. med. Wschr. *1927.* 631.
12. *Beger, H.*, Mittlg. Verein f. Wasser-, Boden-, Lufthygien. *10.* 182, 339 (1934).
    — Zbl. Bakt. I. Orig. *91.* 90 (1924).
13. *Bersin, Th.*, Biochem. Z. *245.* 466 (1932).
14. *Bertarelli, Caserio, Peragallo*, Ann. Igiene *45.* 449 (1936).
15. *Bertuzzi, A.*, Ric. sci. Progr. tecn. Econ. naz (2) *7.* II 325 (1936), (2) *8.* I 337 (1937).
    — Bull. Pharm. Sud-Est *40*, 385 (1936).
    — Bull. Soc. Chim. biol. *20.* 382 (1938).
16. *Blumenberg, W.*, erscheint demnächst.
17. *Boucher, H.*, C. r. Soc. Biol. Paris *109.* 1377 (1932).
18. *Buschke, A., Jakobsohn* u. *Klopstock*, Dtsche med. Wschr. *1925.* 595.
    Münch. med. Wschr. *1926.* 437.
19. *Caldwell, Bollen, Bird* u. *Osler*, J. Amer. Water Works Ass. *30.* 131 (1938).
20. *Casagrandi, O.*, u. *Sepilli, A.*, Riv. Biol. *16.* 14 (1934).

21. *Cava, G. la,* Ann. Igiene *41.* 612 (1931).
22. *Cernovodeanu, P.,* u. *Henry, V.,* C. r. Soc. Biol. Paris *61.* 200 (1906).
23. *Cobet, R.,* u. *van der Reis,* Biochem. Z. *129.* 73 (1922).
24. *Coehn* u. *Barrat,* Z. allg. Physiol. *5.* (1905).
25. *Courmont, P., Gardere, H.,* et *Pichat, P.,* C. r. Soc. Biol. Paris *111.* 387 (1932); *114.* 48 (1933).
26. *Cramer, C.,* Neue Denkschr. allg. schweiz. Ges. Naturw. *33,* 1893 Zürich.
27. *Degkwitz, R.,* Klin. Wschr. *8,* 342 (1929).
28. *Deinse, F. van,* C. r. Soc. Biol. Paris *122.* 1019 (1936).
29. *Doerr, R.,* Biochem. Z. *106.* 110 (1920), *107.* 207 (1920), *113.* 58 (1921).
30. *Doerr, R.,* u. *Berger, W.,* Biochem Z. *131.* 351 (1922).
31. *Dreser,* Arch. exp. Path. Pharm. *32.* 456 (1893).
32. *Ebert, B. P.,* u. *Schapiro, A. J.,* russisch, ref. Chem. Zbl. *1938.* II 538.
33. *Egg, C.,* u. *Jung, A.,* Mikrochemie, Pregl-Festschrift S. 46 (1929).
34. *Eichbaum, F.,* Z. Immun.fschg. *74,* 31 (1932). — Zbl. Bakt. I. Orig. *126.* 128 (1932), *127.* 65 (1932) Beiheft.
35. *Engelhard,* Desinfektion *7.* 63, 81 (1922).
36. *Félippe, C.,* u. *Martins, Th.,* C. r. Soc. Biol. Paris *97.* 1365 (1927).
37. *Ficker, M.,* Z. Hyg. *29.* 71 (1898).
38. *Fischer, M.,* Arch. Hyg. *94.* 214 (1924).
39. *Fischer* u. *Leopoldi,* Z. analyt. Chem. *101.* 1 (1935).
40. *Foulon, A.,* Seifensieder-Ztg. *65.* 92 (1938).
41. *Fresenius,* Ztschr. Unters. Lebensmittel *64.* 42 (1932).
42. *Freund,* Med. Mittlg. d. Schering-Kahlbaum-A.G. (1935), Heft 4.
43. *Freundlich,* Capillarchemie, Leipzig 1922.
44. *Freundlich* u. *Söllner,* Biochem. Z. *203.* 3 (1928).
45. *Friedberger, E.,* Berl. klin. Wschr. *1921.* 897.
46. *Friedenthal, H.,* Therapie der Gegenwart, 1918. Biochem. Z. *94.* 47 (1919).
47. *Fromherz, H.,* u. *Heiß, J.,* Ang. Chem. *50.* 679 (1937).
48. *Gegenbauer* u. *Reichel,* Arch. Hyg. *1913.* 78.
49. *Geneslay, G.,* Bull. Soc. chim. France (5) *4.* 123 (1937).
50. *Goldberg, J. M.,* Acta med. scand. *83.* 212 (1934).
51. *Gottschalk, H.,* Zbl. Bakt. I. Orig. *122.* 400 (1931); *123.* 468 (1923).
52. *Gutschmidt, H.,* Z. Hyg. *116.* 421 (1935).

53. *Gutstein, M.*, Zbl. Bakt. I. Orig. *104.* 410 (1927); *124.* 572 (1932).
54. *Hahn, M.* Ztschr. Hyg. *98.* 569 (1922).
55. *Hahn, Fr.*, Biochem. Z. *251.* 101 (1932).
56. *Hailer, E.*, Zbl. Bakt. I. Orig. *89.* 2 (1922).
— Weyls Handbuch d. Hygiene, S. 966, Leipzig 1922.
57. *Händel, M.*, u. *Segall, E.*, Ztschr. Hyg. *97.* 1 (1923).
58. *Heiß, J.*, Biochem. Z. *290.* 99 (1937).
59. *Herzberg, K.*, Zbl. Bakt. I. Orig. *90.* 113 (1923).
60. *Hirsch, K.*, Z. Immun.fschg. *71.* 459 (1931).
61. *Hock, K.*, Tierärztl. Rundschau *14.* 297 (1929).
62. *Hoffmann, S.*, Arch. Hyg. *120.* 147 (1938).
63. *Hofmann, P.*, Arch. Hyg. *91.* 231 (1922).
— Zbl. Bakt. I. Orig. *114.* 216 (1929).
64. *Hosenfeld, M.*, Chemikerzeitung *62.* 3, 20 (1938).
65. *Hottinger,* DRP. 419 657.
— Naturwissenschaften, *25.* 379 (1937).
66. *Isaaks, M. L.*, Science *75.* 46 (1932).
67. *Israel, O.*, u. *Klingmann, Th.*, Virchows Arch. *147.* 293 (1897).
68. *Jensen,* Z. Hyg. *105.* 271 (1926).
— Z. Immun.fschg. *46.* 59 (1926).
69. *Johnsen, S.*, Tekn. Ukebl. *85.* 114 (1938).
70. *Jung, A.*, Schweiz. med. Wschr. *1932.* 262.
71. *Just* u. *Szniolis,* J. Am. Water Works Ass. *28.* 487 (1936).
71a. *Klieneberger,* zit. nach *Neißer* u. *Eichbaum.*
72. *Konrich, F.*, Gesund.ing. *52.* 804 (1929).
73. *Kotschanowski,* russisch, ref. Chem. Zbl. *1938* I 279.
74. *Kowjasin* u. *Kopyrin,* russisch, ref. Chem. Zbl. *1939* I 2030.
74a. *Kraemer,* Am. Journ. Pharm. *78.* 140 (1906).
75. *Krause, G. A.*, Gesundheitsing. *52.* 500 (1929).
— Neue Wege zur Wassersterilisierung, München 1928.
76. *Krönig, B.*, u. *Paul, Th.*, Z. Hygiene *25.* 1 (1897).
77. *Kruse, W.*, Allgemeine Mikrobiologie, Leipzig 1910.
78. *Kruse, W.*, u. *Fischer, M.*, Arch. Hyg. *113.* 46 (1934).
— Münch. med. Wschr. *81.* 49 (1934).
— Klin. Wschr. *14.* 1180 (1935).
— Gesundheitsing. *59.* 312 (1936).
— Gesundheitsing. *60.* 10 (1937).
— Zbl. Bakt. I. Orig. *144.* 291 (1929) Beiheft.
79. *Lagrange,* C. r. Soc. Biol. Paris *109.* 4 (1932).
80. *Lange, B.*, Z. Hyg. *93.* 43 (1921).
81. *Laubenheimer, K.*, Z. Hyg. *92.* 78 (1921).

82. *Lausch, G.*, Z. Hyg. *120.* 350 (1938).
83. *Leist, M.*, Österr. Z. Stomat. *1923.* 414.
84. *Leitner, J.*, Beitr. Klin. Tuberk. *89.* 369 (1937).
85. *Leitner, N.*, Klin. Wschr. *8* 1952 (1929).
— Zbl. Bakt. I. Orig. *112.* 368 (1929).
— Biochem. Z. *221.* 42 (1930).
86. *Lerche, M.*, u. *Dreher, H.*, Z. Fleisch- u. Milchhyg. *48.* 343 (1938).
87. *Lieb, F.*, Arch. Hyg. *116.* 317 (1936), *119.* 92 (1937).
88. *Liese, W.*, u. *Mendel, B.*, Z. Hyg. *100.* 454 (1923).
89. *Linden, M. v.*, Zbl. Bakt. I. Orig. *85.* 136, *87.* 310 (1920).
90. *Link, Th.*, Z. Hyg. *120.* 14 (1937).
91. *Lockemann, G.*, u. *Ulrich, W.*, Dtsche med. Wschr. *1937.* 860.
92. *Loeb, J.*, Biochem. Z. *29.* 80 (1910).
93. *Löhner, L.*, Med. Feldblätter 10. Armee, Nr. 23 (1917).
— Wien. klin. Wschr. *32.* 911 (1919).
94. *Magliulo, L.*, Fol. med. (Napoli) *19.* 902 (1933).
95. *Mallmann, W. L.*, ref. Chem. Zbl. *1937* II 4080.
96. *Martin, P.*, C. r. Soc. Biol. Paris *115.* 45 (1934).
97. *Matsunaga, T.*, Zbl. Bakt. I. Orig. *82.* 311 (1919).
98. *Miller, W.*, Verh. dtsch. odont. Ges. *1.* H. 2 (1889).
— Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig 1892.
99. *Mulder, F. G.*, Annal. Ferment. *4.* 513 (1938).
100. *Mylius, F.*, Z. anorg. Chem. *74.* 407 (1912).
101. *Nadson, G. A.*, Arch. Elektr. med. *43.* 69 (1935).
102. *Nadson, G. A.*, u. *Stern, J. A.*, Zbl. Bakt. II. *88.* 320 (1933).
— Russische Festschrift, ref. Chem. Zbl. *1938.* I 2371.
103. *Nägeli, C. von*, Neue Denkschr. allg. schweiz. Ges. Naturwiss. *33.* I (1893).
104. *Natonek, D.*, u. *Reitmann, H.*, Z. Hyg. *79.* 345 (1915).
105. *Neergard, K.*, Arch. exp. Path. *100.* 162 (1923), *107.* 316 (1925), *108.* 295 (1925).
106. *Neißer, M.*, Klin. Wschr. *11.* 1484 (1932).
— J. State Med. *41.* 63 (1933).
107. *Neißer* u. *Eichbaum*, Erg. Hyg. Bakt. *13.* 170 (1932).
108. *Nordenson, H.*, Kolloidchem. Beih. *7.* 91, 110 (1915).
109. *Northrop* u. *Kruif*, Journ. gen. Physiol. *4.* 639.
110. *Novy* u. *Soule*, J. inf. Dis. *36.* 169 (1925).
111. *Oettel, W.*, Arch. Hyg. *113.* 71 (1934).
112. *Olszewski, W.*, Jahrbuch vom Wasser, *3.* 91 (1929).
— Ang. Chem. *42.* 625 (1929).
— Zbl. Bakt. I. Orig. *144.* 314 (1939) Beiheft.

113. *Ottensooser,* Arch. Hyg. *113.* 258 (1935).
114. *Paterno* u. *Cingolani.* Zbl. Bakt. II *21.* 181 (1908).
115. *Petschenewski, P. F.,* ref. Chem. Zbl. *1939.* I 2030.
116. *Pfeiffer* u. *Kadletz,* Wien. klin. Wschr. *30.* 764, 998, 1221 (1917).
117. *Pichler, F.,* u. *Wöber, A.,* Biochem. Z. *132.* 420 (1922).
118. *Ploto, O. von,* Biochem. Z. *110.* 1, 33 (1920).
119. *Procter,* Kolloidchem. Beih. *2.* 7 (1911).
120. *Rankin, A. C.,* Proc. Roy. Soc. *82.* 78 (1910).
120a. *Reis, van der,* zit. nach *Neißer* u. *Eichbaum.*
121. *Remy,* Z. Hyg. *119.* 263 (1937).
122. *Ried, O.,* Wien. klin. Wschr. *1930.* 13.
— Zbl. Bakt. I. Orig. *121.* 267 (1931).
123. *Rivera, V.,* Ric. sci. Progr. tecn. Econ. naz. (2) *7.* II 521 (1936).
124. *Rothe, H. G.,* Arch. Hyg. *121.* 125 (1938).
125. *Roubal,* Spisy lak. fak. Mas. Univ. *2.* 42 (1925).
126. *Ruf, H.,* Arch. Hyg. *112.* 333 (1934).
127. *Salus, G.,* Wien. klin. Wschr. *32.* 1220 (1919).
128. *Saxl, P.,* Wien. klin. Wschr. *30.* 714, 965, 1426 (1917), *32.* 975 (1919).
— Med. Klinik *13.* 764, 1209 (1917).
— Die oligodynamische Wirkung der Metalle und Metallsätze, Wien 1924.
129. *Schaafsma,* Z. Hyg. *29.* 641 (1933).
130. *Schade, H.,* Z. exp. Path. u. Ther. *1.* 603 (1905).
— Bedeutung der Katalyse in der Medizin, Kiel 1907.
131. *Scheboldajewa* u. *Schubladse,* russisch, ref. Zbl. Hyg. *40.* 75 (1937).
132. *Schioppa, L.,* Ann. Igiene *43.* 571 (1933).
— Giorn. Batter. *17.* 832 (1936).
133. *Schloßberger, H.,* Med. Klinik *14.* 204 (1918).
134. *Schmidt, W.,* Arch. exp. Path. Pharm. *188.* 372 (1938).
135. *Schumacher, J.,* Med. Klinik *18.* 159 (1922).
— Zbl. Bakt. I. Orig. *89.* 116 (1922) Beiheft.
— Biochem. Z. *134.* 398 (1923).
136. *Schwartz, W.,* u. *Steinhart, H.,* Arch. Mikrobiol. *4.* 301 (1933).
136a. *Schweizer, P.,* Arch. Hyg. *90.* 155 (1922).
137. *Seiffert, W.,* Münch. med. Wschr. *67.* 1437 (1920).
138. *Shapiro* u. *Hale,* J. New England Water Works Ass. *51.* 113 (1937).
139. *Shen, T. H.,* J. Shanghai Sci. Inst. *1.* 157 (1934).
140. *Shiga, A.,* Z. Immun.fschg. *40.* 148 (1924).

141. *Slawin, W.*, russisch, ref. Chem. Zbl. *1937.* II 3828, *1939.* I 2239.
142. *Smith* u. *Giesy*, J. am. pharm. Ass. *14.* 10 (1925).
143. *Spät, W.*, Wien. klin. Wschr. *33.* 509 (1920).
144. *Spiro, K.*, Münch. med. Wschr. *63.* 1601 (1915).
— Biochem. Z. *74.* 265 (1916).
145. *Streck, A.*, Hyg. Rdschau *89.* 685, 717 (1919).
146. *Streuber*, Berl. tierärztl. Wschr. *1937.* 353.
147. *Süpfle, K.*, Münch. med. Wschr. *1920.* 1166.
— Arch. Hyg. *89.* 351 (1920), *93.* 252 (1923).
— Zbl. Hyg. *1.* 129 (1922).
— Zbl. Bakt. I. Orig. *89.* 112 (1923).
— Klin. Wschr. *8.* 1899 (1929).
148. *Tammann, G.*, u. *Rienäcker, W.*, Z. anorg. Chem. *170.* 288 (1927).
149. *Tauchert, K.*, Diss. Frankfurt 1929.
150. *Thiele, H.*, u. *Wolf, K.*, Arch. Hyg. *34.* 43 (1899).
151. *Tohma, S.*, Arb. med. Fak. Okayama *3.* 582 (1933).
152. *Trebitsch, H.*, Z. Stomat. *27.* 1090 (1929).
— Dtsche zahnärztl. Wschr. *1930.* 1325, *1931,* 744.
— Korrespondenzblatt f. Zahnärzte *1931.* H. 2.
153. *Türkheim, H.*, Z. Stomat. *29.* 1067 (1931).
154. *Unna, P. G.*, Dermatol. Wschr. *60.* 46 (1915).
155. *Vaindrach, G.* russisch, ref. Ber. Physiol *47,* 502 (1929).
155a. *Valdiguié, A.*, C. r. Soc. Biol. Paris *88.* 1091 (1923).
156. *Viesohn,* Gesundheitsing. *57.* 316 (1933).
157. *Vignati* u. *Schnabel,* Zbl. Bakt. I. Orig. *109.* 464, 475 (1928).
158. *Voigt, J.*, Klin. Wschr. *4.* 2387 (1925).
159. *Weinziel, J.*, J. Bacter. *25.* 447 (1933).
160. *Weltmann, O.*, Wien. klin. Wschr. *33.* 1068 (1920).
161. *Wernicke* u. *Modern,* Biochem. Z. *214.* 187 (1929).
162. *Williams, M.*, Ann. of Bot. *32.* (1918).
163. *Wollmann, C.* r. Soc. Biol. Paris 111 (1931).
164. *Yudkin,* J., Enzymologia *2.* 161 (1937).
165. *Zimmermann, W.*, Ang. Chem. *50.* 827 (1937).
Ausführliche Arbeit erscheint demnächst.
166. *Zsigmondy,* Liebigs Ann. Chem. *301.* 39 (1898) Anm. S. 33.

Lebenslauf.

Am 19. August 1910 wurde ich, *Wilhelm Zimmermann*, in Köln geboren. Meine Eltern sind Postamtmann Emil Zimmermann und Frau Luise, geb. Popp, in Berlin. Seit dem 8. 9. 1937 bin ich mit Frau Ria, geb. Werz, verheiratet. Ich bin Reichsdeutscher evangelischen Bekenntnisses und arischer Abstammung.

Nach vier Volksschuljahren und neun Jahren Realgymnasium bestand ich Ostern 1929 die Reifeprüfung in Köln-Deutz. Danach studierte ich vier Semester in Bonn Chemie, Physik, Mathematik, zwei Semester in Wien Chemie und Physik, 5 Semester in Bonn Chemie und ab 1933 auch Medizin, zwei Semester in Hamburg Medizin und zuletzt fünf Semester in Breslau klinische Medizin.

Das erste chemische Verbandsexamen habe ich im W.S. 1932/33 in Bonn, die chemische Verbandshauptprüfung (jetzt Diplomprüfung) am 9. 6. 1934 in Bonn, die ärztliche Vorprüfung am 1. 7. 1935 in Hamburg abgelegt. Vom 1. 7. 1934 bis 22. 12. 1935 habe ich in der chemischen Abteilung des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten zu Hamburg gearbeitet und mit einer dort ausgeführten Dissertation über die Jaffésche Pikrinsäurereaktion auf Kreatinin in Bonn bei Prof. Dr. *Paul Pfeiffer* promoviert. Die Doktorprüfung habe ich am 19. 2. 1936 mit Chemie als Hauptfach, Physik und Physiologie als Nebenfächern bestanden. Das medizinische Staatsexamen habe ich am 3. 9. 1939 in Breslau abgelegt, die medizinische Doktorprüfung fand am 7. 9. 1939 in Breslau statt.

Vom 1. 4. 1936 bis 31. 8. 1936 arbeitete ich als Liebig-Assistent in der chemischen Abteilung des Hamburger Tropeninstitutes, machte danach meine erste militärische Übung und bin seit dem 1. 11. 1936 als planmäßiger Assistent und Chemiker am Hygienischen Institut der Universität Breslau tätig.

Bisherige Veröffentlichungen:

1. Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. Z. physiol. Chem. *233*. 257 (1935).
2. Untersuchungen über die Jaffésche Reaktion. Diss. Bonn 1936.
3. Colorimetrische Bestimmung der Keimdrüsenhormone. Z. physiol. Chem. *245*. 47 (1936).
4. Zur Kenntnis der oligodynamischen Wirkung des Silbers. Ang. Chem. *50*. 827 (1937).
5. Fehlerquellen bei der Einstellung und elektrometrischen Messung der Wasserstoffionenkonzentration der Nährböden. Zbl. Bakt. I. Orig. *140*. 137 (1937).
6. Eine Ablesevorrichtung für Büretten. Zbl. Bakt. I. Orig. *141*. 92 (1938).
7. Farbreaktionen und chemische Bestimmungsmethoden von Keimdrüsenhormonen. Klin. Wschr. *17*. 1103 (1938).
8. Photometrische Bestimmung von Vitamin C. Klin. Wschr. *17*. 1728 (1938).
9. Feste Nährböden auf Stärkegrundlage als Austausch für Agar-Agar. Zbl. Bakt. I. Orig. *143*. 142 (1938).
10. Stärkenährböden als Ersatz für Agar-Agar. Klin. Wschr. *18*. 27 (1939).
11. Antwort auf die Entgegnung von H. O. Hettche. Zbl. Bakt. I. Orig. *143*. 384 (1939).
12. Demonstration neuer Nährböden als Ersatz für Agar. Vortrag auf der 18. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie. Zbl. Bakt. I. Orig. *144*. 66 (1939) (Beiheft).

Bisherige Veröffentlichungen: